

# FN3K在疾病中的作用机制及靶向潜力： 聚焦癌症治疗

张 樑, 张 彦\*

重庆医科大学检验医学院临床检验诊断学教育部重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月8日

## 摘 要

果糖胺-3-激酶(Fructosamine-3-kinase, FN3K)是一种代谢酶, 其核心生物学功能是通过特异性催化糖基化蛋白质分子上的果糖胺残基发生磷酸化反应, 介导蛋白质去糖化过程的发生。近年来, 随着相关研究的不断深入, 研究证据表明, FN3K不仅在糖尿病等疾病的病理生理过程中发挥着不可或缺的调控作用, 更在癌症的发生、发展进程中承担着关键角色, 其中, 其通过调控Nrf2氧化应激, 在癌症中发挥了重要作用。本文系统综述了FN3K的核心生物学功能及其在糖尿病、肾缺血再灌注损伤、白内障、癌症等多种疾病中的研究进展, 着重阐述了其如何参与癌症发生发展, 讨论了其作为新型癌症治疗靶点的潜在应用前景。

## 关键词

FN3K, Nrf2, 癌症

# The Mechanism of FN3K in Diseases and Its Targeting Potential: A Focus on Cancer Treatment

Liang Zhang, Yan Zhang\*

Key Laboratory of Laboratory Medical Diagnostics, Ministry of Education, College of Laboratory Medicine,  
Chongqing Medical University, Chongqing

Received: March 8, 2026; accepted: April 2, 2026; published: April 8, 2026

## Abstract

Fructosamine-3-kinase (FN3K) is a metabolic enzyme whose core biological function is to mediate

\*通讯作者。

**protein deglycation by specifically catalyzing the phosphorylation of fructosamine residues on glycosylated proteins. In recent years, with the continuous advancement of relevant studies, accumulating evidence has demonstrated that FN3K not only plays an indispensable regulatory role in the pathophysiological processes of diseases such as diabetes mellitus, but also serves a key function in the occurrence and development of cancer. Notably, FN3K exerts an important effect in cancer by regulating Nrf2-mediated oxidative stress. This paper systematically reviews the core biological functions of FN3K and the research progress of FN3K in various diseases including diabetes mellitus, renal ischemia-reperfusion injury, cataract and cancer, focuses on its involvement in carcinogenesis and cancer progression, and discusses its potential application prospects as a novel therapeutic target for cancer.**

## Keywords

FN3K, Nrf2, Cancer

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

果糖胺-3-激酶(Fructosamine-3-kinase, FN3K)是介导去糖化修饰的蛋白激酶。FN3K 蛋白质为 35 kDa 的单体, 且在所有哺乳动物组织中均有表达, 其编码基因序列位于人类 1 号和 17 号染色体上。该酶可将糖基化蛋白质上的果糖赖氨酸(fructoselysine, FL)残基磷酸化为果糖赖氨酸-3-磷酸(FL-3-phosphate, FL3P)。这种磷酸化作用会破坏 FL 加合物的稳定性, 使其发生自发性分解, 从而在早期阶段逆转非酶促糖化过程, 进而调控靶蛋白的细胞内功能活性。由于糖化是一个普遍且不可避免的过程, 因此由 FN3K 介导的去糖化可能是保护细胞免受非酶促糖化有害影响的重要因素[1][2]。已有研究证实, FN3K 与糖化靶蛋白构成的调控通路与糖尿病、恶性肿瘤等疾病的发生发展密切相关, 但其潜在的分子机制仍有待进一步阐明[3]。因此积极开发 FN3K 相关新靶点对临床具有重要的意义。

## 2. FN3K 的分子机制与调控网络

研究表明, FN3K 主要富集于氧化应激、脂质生物合成(胆固醇与脂肪酸)、碳代谢及辅因子代谢等通路[4]。Ankur Garg 等研究表明: 人源 FN3K (HsFN3K)可特异性磷酸化小分子底物 1-脱氧-1-吗啉基-D-果糖(DMF)上的果糖胺, 以及蛋白质底物上结合的糖基。空载态 HsFN3K 整体呈现典型的 PKL 激酶折叠。该蛋白在还原条件下纯化时在溶液中主要以单体形式存在, 但在晶体结构中, 其 P 环通过分子间二硫键形成结构域交换的二聚体。HsFN3K 对果糖赖氨酸的识别机制: 其底物结合位点由多个大体积芳香族残基构成, 环绕 DMF 的咪啉基团分布; 而糖基片段在结合口袋内通过多种极性残基与水分子稳定, 构象高度受限。在糖基化蛋白底物中, 上述芳香族残基可与赖氨酸或精氨酸侧链的长脂肪链区域结合, 同时果糖糖基可伸入活性中心口袋[3]。人类基因组编码两个旁系同源蛋白: FN3K 和 FN3K 相关蛋白(FN3KRP/KT3K)。FN3K 对经典的果糖胺具有高亲和力, 而 FN3KRP 主要识别其他酮糖胺类底物, 但不能有效磷酸化果糖赖氨酸[5]。同时动物实验表明, FN3K 可以在体内催化蛋白质的修复, 具有调控细胞内蛋白质糖化水平的生理功能[6]。因此, FN3K 介导的调控网络可能主要通过蛋白质修复机制。

## 3. FN3K 在非癌疾病中的作用, 从保护性去糖化到“双刃剑”效应

在糖尿病中, 糖化血红蛋白与其他血糖指标常存在不一致, 这一现象被称为糖化间隙(glycation gap)。

糖化间隙可受非血糖因素影响。相关结果提示, FN3K 基因遗传多态性可能影响糖尿病患者的糖化间隙水平[7]。FN3K 作为拮抗高血糖损伤的蛋白质修复系统关键酶, 具有重要意义。研究表明 FN3K 基因单核苷酸多态性与糖尿病典型特征显著相关, FN3K 可以预测糖尿病并发症发生风险[8]。

肾缺血再灌注损伤(RIRI)是临床中急性肾损伤的常见原因。最新研究表明, 缺血再灌注 FN3K 表达显著下调。当表达 FN3K 时可以通过减轻氧化应激与细胞凋亡, 缓解小鼠及细胞水平的肾损伤; 而敲低 FN3K 则产生相反效应, FN3K 具体通过介导 Nrf2 去糖化, 促进其核转位并增强抗氧化功能[9]。

在白内障中, De Bruyne 等研究表明, 动物实验显示, 在体外玻璃体内 FN3K 注射后, 马匹白内障晶状体的颜色恢复。此外, 经过 FN3K 处理的马用晶状体的伸长率比对照镜片高出一倍多。无论是体外 FN3K 处理 AGE 修饰的猪晶体碎片, 还是体内玻璃体内注射小鼠眼 FN3K 均显著降低了美拉德型自发荧光。后者不会引发全身免疫反应。研究者还观察到盐水处理和 FN3K 处理的小鼠晶体在晶体几何形状上存在差异。可以得出结论, FN3K 酶是 AGE 相关白内障的潜在治疗选择, 但是其初步结果需要在更大样本量上验证, 并需通过人体临床试验确认[10]。

在年龄相关性黄斑变性中, FN3K 处理可使 AGE 修饰猪视网膜中 AGE 相关自发荧光显著降低 41%, 人神经视网膜自发荧光显著降低 24%; FN3K 处理组小鼠眼球内玻璃疣样物质减少; 组织切片中玻璃疣的配对对比表明, FN3K 处理后颜色强度发生显著改变; 近红外显微光谱证实, FN3K 处理后玻璃疣样物质(布鲁赫膜)与玻璃疣存在明显光谱差异; 离体实验中, OCT 显示视网膜下玻璃疣样病变体积显著减小(最高降幅达 83%)。FN3K 具有降解年龄相关性黄斑变性患者视网膜 AGE 相关自发荧光、玻璃疣样物质及玻璃疣样病变的潜在作用[11]。

FN3K 的非癌疾病研究不能简单理解为“有益”或“有害”, 其本质更像是一个依赖组织环境和病理背景的双向调节节点。现有非癌疾病研究最大的价值, 不在于简单证明 FN3K “有保护作用”, 而在于揭示它如何在不同病理状态下实现功能转向。当前证据的局限主要有三点: 第一, 糖尿病相关研究以遗传关联和活性相关性为主, 机制链条仍不完整; 第二, AMD 和白内障研究虽有积极结果, 但仍主要停留在离体组织和早期转化层面; 第三, RIRI 研究虽提示 FN3K-Nrf2 轴具有明确保护作用, 但其是否适用于慢性肾病、移植后长期结局乃至合并肿瘤背景, 尚无答案。未来值得重点回答的问题包括: FN3K 在不同器官中的关键底物是否一致; FN3K 生成的 3-DG 在不同疾病中究竟是次要代价还是决定性风险; 以及如何通过局部递送、时程控制和患者分层, 在保留其组织保护作用的同时避免潜在促癌风险。

#### 4. FN3K 在癌症中的研究进展

2019 年, Sanghvi 等研究者在《Cell》期刊发表的一项里程碑式研究, 首次阐明了果糖胺-3-激酶(FN3K)在肿瘤发生发展中的核心调控作用。该研究采用蛋白质组学技术结合功能学验证实验, 得出以下明确结论: (1) Nrf2 蛋白可发生糖化这一翻译后修饰, 经糖化修饰的 Nrf2 蛋白稳定性显著下降, 且不能有效与小 MAF 蛋白结合, 从而丧失其转录激活能力。(2) FN3K 可通过发挥去糖化作用, 维持 Nrf2 蛋白的稳定性及其正常生物学活性; 当 FN3K 出现表达缺失或被特异性抑制时, 会导致 Nrf2 蛋白的糖化水平异常升高, 其活性则相应降低。(3) 在由 MYC 基因过表达及 Keap1 基因失活诱导建立的肝细胞癌模型中, 肿瘤的发生与进展均依赖于 FN3K 的正常活性[12]。上述发现具有重要的科研价值与临床意义, Nrf2 在多种恶性肿瘤中可通过基因突变或其他调控机制实现持续性激活, 进而调控肿瘤细胞的增殖、代谢重编程、侵袭转移以及对治疗的抵抗能力, 是推动癌症进展的关键分子之一[13]。在肾癌中, 外源性 FN3K 可促进 Caki-1 细胞的增殖、侵袭及转移, 并降低该细胞对舒尼替尼的敏感性; 此外, 外源性 FN3K 可上调血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)的表达, 并激活 AKT/mTOR 信号通路。在舒尼替尼耐药型 Caki-1 细胞(R-Caki-1 细胞)中 FN3K 与 VEGFR2 表达均显著升高, 而阿米洛利处理可逆转这一现象。FN3K 缺失可介导

VEGFR2 表达异常, 进而促进阿米洛利与舒尼替尼协同发挥抗肾细胞癌作用[14]。Beeraka NM 等筛选出了 FN3K 的抑制剂奥沙利铂, 发现奥沙利铂可以下调乳腺癌细胞系中 FN3K 的表达, 同时抑制乳腺癌细胞的迁移速率、集落形成。Nrf2 抑制剂布鲁萨托与奥沙利铂联用可通过协同作用增强对 BT-474 和 T47D 乳腺癌细胞的化疗增敏效果[15][16]。上述研究均表明 FN3K 在肿瘤的发生发展中扮演着重要作用, 因此以 FN3K 为靶点开发新的抗肿瘤药物具有重大意义。

目前关于 FN3K 促癌作用的最强证据, 仍然来自 Sanghvi 等对 Nrf2 驱动肿瘤的研究: 该研究不仅证明 Nrf2 活性依赖 FN3K 介导的去糖化, 还在 MYC 过表达并伴 KEAP1 失活的肝癌模型中显示肿瘤发生发展依赖 FN3K。但是当前癌症证据仍然不够充分, FN3K 依赖性究竟是癌种特异、分子亚型特异, 还是治疗阶段特异还需要进一步明确。

## 5. FN3K 作为治疗靶点的潜力

### 5.1. 直接筛选抑制剂

多项研究表明, FN3K 在癌症治疗抵抗中发挥重要作用。在肝癌中, 高水平的 FN3K 活性使癌细胞能够维持活跃的 Nrf2 信号, 从而促进癌症的发生发展[13]。由于 FN3K 高分辨率晶体结构的解析出现, 以结构导向的药物设计已成为可能[3]。目前已有相关团队探究 FN3K 选择性抑制剂。我们可以通过高通量筛选和计算机辅助设计鉴定相关抑制剂。有研究通过分子对接和细胞实验筛选现有药物作为 FN3K 抑制剂, 例如筛选出奥沙利铂作为 FN3K 靶向抑制剂[15][16]。

### 5.2. 联合用药

联合治疗前景包括: (1) 与化疗联合: 抑制 FN3K 可能使对化疗耐药的肿瘤重新敏感。(2) 与靶向治疗联合: 抑制 FN3K 与靶向药物联合可能产生协同效应。(3) 与免疫治疗联合: Nrf2 信号与免疫逃逸相关, 抑制 FN3K 可能增强免疫治疗效果。但都需要进一步的实验验证。

### 5.3. 基因沉默

可以通过相关技术对 FN3K 进行基因沉默, 达到 FN3K 抑制效果[17]。

## 6. 结论

总体来看, FN3K 已经不再只是一个经典意义上的“去糖化修复酶”, 而是一个把蛋白糖化、氧化应激、代谢重编程和疾病适应性连接起来的关键节点。FN3K 在糖尿病、肾缺血再灌注损伤、白内障、癌症等多种疾病中发挥着重要作用。特别是 FN3K-Nrf2 轴的发现, 为靶向 Nrf2 驱动癌症提供了新的治疗策略。FN3K 代表了一个极具前景的治疗靶点, 随着 FN3K 分子结构及作用机制的深入研究和药物开发技术的进步, FN3K 抑制剂有可能为癌症和其他重大疾病的治疗带来新的突破。但 FN3K 最重要的科学意义, 恰恰不在于被简单归类为“保护分子”或“致病分子”, 而在于它揭示了一种同一去糖化机制在不同病理环境中发生功能反转的可能性。

## 参考文献

- [1] Delpierre, G., Rider, M.H., Collard, F., Stroobant, V., Vanstapel, F., Santos, H., *et al.* (2000) Identification, Cloning, and Heterologous Expression of a Mammalian Fructosamine-3-Kinase. *Diabetes*, **49**, 1627-1634. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.10.1627>
- [2] Szwergold, B.S., Howell, S. and Beisswenger, P.J. (2001) Human Fructosamine-3-Kinase: Purification, Sequencing, Substrate Specificity, and Evidence of Activity *in Vivo*. *Diabetes*, **50**, 2139-2147. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.9.2139>

- [3] Garg, A., On, K.F., Xiao, Y., Elkayam, E., Cifani, P., David, Y., *et al.* (2025) The Molecular Basis of Human FN3K Mediated Phosphorylation of Glycated Substrates. *Nature Communications*, **16**, Article No. 941. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56207-z>
- [4] Shrestha, S., Taujale, R., Katiyar, S. and Kannan, N. (2024) Multi-Omics Reveals New Links between Fructosamine-3-Kinase (FN3K) and Core Metabolic Pathways. *npj Systems Biology and Applications*, **10**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1038/s41540-024-00390-0>
- [5] Collard, F., Delpierre, G., Stroobant, V., Matthijs, G. and Van Schaftingen, E. (2003) A Mammalian Protein Homologous to Fructosamine-3-Kinase Is a Ketosamine-3-Kinase Acting on Psicosamines and Ribulosamines but Not on Fructosamines. *Diabetes*, **52**, 2888-2895. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.12.2888>
- [6] da-Cunha, M.V., Jacquemin, P., Delpierre, G., Godfraind, C., Théate, I., Vertommen, D., *et al.* (2006) Increased Protein Glycation in Fructosamine 3-Kinase-Deficient Mice. *Biochemical Journal*, **399**, 257-264. <https://doi.org/10.1042/bj20060684>
- [7] Motshwari, D.D., George, C., Ngwa, E.N., Zemlin, A.E., Kengne, A.P., Davison, G.M., *et al.* (2025) Are Polymorphisms within the Fructosamine-3-Kinase Gene Associated with the Discordance between HbA1c and Other Measures of Glycemia? *Diabetes*, **74**, 1289-1299. <https://doi.org/10.2337/db24-0606>
- [8] Avemaria, F., Carrera, P., Lapolla, A., Sartore, G., Chillelli, N.C., Paleari, R., *et al.* (2015) Possible Role of Fructosamine 3-Kinase Genotyping for the Management of Diabetic Patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, **53**, 1315-1320. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0207>
- [9] Zhou, Y., Qiu, Q., Xia, K., Yu, B., Chen, Z., He, D., *et al.* (2026) FN3K Alleviates Renal Ischemia-Reperfusion Injury by Regulating Oxidative Stress through NRF2 Deglycation. *Free Radical Biology and Medicine*, **246**, 476-488. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2026.01.031>
- [10] De Bruyne, S., van Schie, L., Himpe, J., De Somer, F., Everaert, I., Derave, W., *et al.* (2021) A Potential Role for Fructosamine-3-Kinase in Cataract Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 3841. <https://doi.org/10.3390/ijms22083841>
- [11] De Bruyne, S., Van den Broecke, C., Vrielinck, H., Khelifi, S., De Wever, O., Bracke, K., *et al.* (2020) Fructosamine-3-kinase as a Potential Treatment Option for Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 2869. <https://doi.org/10.3390/jcm9092869>
- [12] Sanghvi, V.R., Leibold, J., Mina, M., Mohan, P., Berishaj, M., Li, Z., *et al.* (2019) The Oncogenic Action of NRF2 Depends on De-Glycation by Fructosamine-3-kinase. *Cell*, **178**, 807-819.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.031>
- [13] Schmidlin, C.J., Shakya, A., Dodson, M., Chapman, E. and Zhang, D.D. (2021) The Intricacies of NRF2 Regulation in Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **76**, 110-119. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.05.016>
- [14] Bai, Y., You, Y., Chen, D., Chen, Y., Yin, Z., Liao, S., *et al.* (2024) Amiloride Reduces Fructosamine-3-Kinase Expression to Restore Sunitinib Sensitivity in Renal Cell Carcinoma. *iScience*, **27**, Article 109997. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109997>
- [15] Beeraka, N.M., Zhang, J., Zhao, D., Liu, J., A U, C., Vikram PR, H., *et al.* (2023) Combinatorial Implications of NRF2 Inhibitors with FN3K Inhibitor: *In Vitro* Breast Cancer Study. *Current Pharmaceutical Design*, **29**, 2408-2425. <https://doi.org/10.2174/0113816128261466231011114600>
- [16] Beeraka, N.M., Zhang, J., Mandal, S., Vikram P. R., H., Liu, J., B. M., N., *et al.* (2023) Screening Fructosamine-3-Kinase (FN3K) Inhibitors, a Deglycating Enzyme of Oncogenic NRF2: Human FN3K Homology Modelling, Docking and Molecular Dynamics Simulations. *PLOS ONE*, **18**, e0283705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283705>
- [17] Savić, N. and Schwank, G. (2016) Advances in Therapeutic Crispr/Cas9 Genome Editing. *Translational Research*, **168**, 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.09.008>